

不同强度的身体活动与血清尿酸含量的关联研究 ——两样本孟德尔随机化分析

马浩宇, 史冬博

(太原理工大学 体育学院, 山西 晋中 030600)

摘要: **目的** 探索不同强度身体活动与血清尿酸含量之间潜在的因果关系。 **方法** 孟德尔随机化研究使用了不同强度身体活动与血清尿酸含量的全基因组关联研究。逆方差加权分析方法 (inverse-variance weighted, IVW) 作为主要分析方法。敏感性分析用于检验 MR 分析结果是否可靠。 **结果** 在 IVW 方法结果中, 低强度有氧训练、轻度的身体活动、中等强度的身体活动对血清尿酸水平降低具有显著的因果效应 ($OR=0.69$, 95% $CI: 0.50\sim0.96$, $p=0.031$); ($OR=0.60$, 95% $CI: 0.45\sim0.80$, $p=0.0006$); ($OR=0.85$, 95% $CI: 0.75\sim0.96$, $p=0.01$), 但剧烈的身体活动对血清尿酸水平没有显著影响 ($OR=0.92$, 95% $CI: 0.77\sim1.10$, $p=0.39$)。敏感性分析显示没有反向因果关系、多效性和异质性的证据。 **结论** 低强度有氧训练、轻度的身体活动、中等强度的身体活动对血清尿酸水平的降低存在因果关联提供了遗传学证据, 而剧烈的身体活动和血清尿酸水平的降低不存在直接因果关联。

关键词: 身体活动; 血清尿酸水平; 孟德尔随机化; 因果关联

中图分类号: G80-05 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-983X(2024)04-0055-07

Association Between Physical Activity of Different Intensities and Serum Uric Acid Levels: A Two-sample Mendelian Randomization Analysis

MA Haoyu, SHI Dongbo

(College of Physical Education and Sport, Taiyuan University of Technology, Jinzhong Shanxi, 030600)

Abstract: **Objective** To explore potential causal relationships between physical activity of varying intensity and serum uric acid levels. **Methods** A genome-wide association study between physical activity of different intensities and serum uric acid levels was used for the Mendelian randomization study. Inverse-variance weighted (IVW) analysis method was used as the primary analysis method. Sensitivity analyses were used to test the reliability of the MR analysis results. **Results** Among the results of the IVW method, low-intensity aerobic training, light physical activity, and moderate-intensity physical activity had a significant causal effect on the reduction of serum uric acid levels ($OR=0.69$, 95% $CI: 0.50\sim0.96$, $p=0.031$); ($OR=0.60$, 95% $CI: 0.45\sim0.80$, $p=0.0006$); ($OR=0.85$, 95% $CI: 0.75\sim0.96$, $p=0.01$), but strenuous physical activity had no significant effect on serum uric acid levels ($OR=0.92$, 95% $CI: 0.77\sim1.10$, $p=0.39$). Sensitivity analyses showed no evidence of reverse causality, pleiotropy or heterogeneity. **Conclusion** Low-intensity aerobic training, light physical activity, and moderate-intensity physical activity provided genetic evidence of a causal association for the reduction in serum uric acid levels, whereas there was no direct causal association between vigorous physical activity and the reduction in serum uric acid levels.

Keywords: physical activity; serum uric acid level; mendelian randomization; causal association

尿酸, 为嘌呤代谢的最终产物, 是一种三氧基嘌呤化合物, 具有轻微的酸性质。直到 19 世纪早期, 科学界才揭示血清尿酸 (serum uric acid, SUA) 水平的升高与痛风病发之间的关

联, 将其归因于痛风的病因之一^[1]。痛风作为一种常见的炎症性关节炎, 在全球范围内其患病率和流行度呈逐渐上升的趋势, 同时也是最容易治疗的疾病之一^[2], 痛风是对沉积在身体组织中的单钠尿酸盐结晶的急性炎症反应反复发作的结果^[3], 嘌呤代谢受障碍导致的 SUA 的生成增多。高尿酸血症的特征在于 SUA 水平的异常升高, 即在空腹状态下, 连续 2 次测定的 SUA 水平显著增加。具体而言, 男性高尿酸血症的定义是 SUA 水平 $\geq 416.5 \mu\text{mol/L}$ (对应 7.0 mg/dL), 而女性的定义是 SUA 水平 $\geq 357 \mu\text{mol/L}$ (对应 6.0 mg/dL)^[4]。在 SUA 水平持续升高的情况下, 尿酸盐晶体开始在关节内积聚, 这可能引发痛风的

收稿日期: 2024-02-29

第一作者简介: 马浩宇 (1998~), 男, 山西太原人, 在读硕士, 研究方向: 运动人体科学。

通讯作者简介: 史冬博 (1964~), 男, 山西阳泉人, 教授, 研究方向: 运动人体科学, E-mail: sdb1123@163.com。

发作^[5]。目前,高 SUA 水平的干预方法主要包括药物治疗和非药物治疗。药物治疗主要使用别嘌醇和非布司他等黄嘌呤氧化酶抑制剂^[6],运动则是痛风的主要辅助非药物治疗手段。

众多流行病学研究已明确指出,身体活动(Physical Activity, PA)与多种益处密切相关,其中包括降低多系统疾病的发病风险^[7]。运动为主要治疗手段的疗法不仅能够增强免疫功能,同时也能促进新陈代谢,从而有助于加速尿酸的排泄来控制自身的 SUA 水平^[8]。然而,以往的流行病学研究未能在 PA 与 SUA 的关系中得出一致的结果^[9-11],因为这些研究往往容易受到多种偏差的影响,包括但不限于测量误差、潜在的混杂因素^[12],例如,较低的身体活动水平并不一定直接导致痛风的风险增加,而可能是由于肥胖等因素引发身体活动水平的降低^[13],以及逆向因果关系(比如痛风可能导致关节疼痛,进而限制了个体的活动能力^[14])。

孟德尔随机化(Mendelian Randomization, MR)一词最早由 Katan 于 1986 年首次提出,随着基因遗传学的迅速发展,在过去的十余年里,MR 研究方法得到了广泛应用。MR 方法以强相关的遗传变异作为工具变量,旨在研究遗传变异与暴露因素以及疾病结局之间的关系,从而推断出暴露因素与结局之间的因果关系^[15]。由于遗传变异是在减数分裂和受精时随机分配的,它们相对独立于自我选择的行为,早在疾病发病前就已存在,因此能够最大限度地减少混杂和反向因果关系的问题,从而被广泛用于探讨因果关系。

本研究基于全基因组关联研究(GenomeWide Association Study, GWAS)数据库,使用两样本 MR 研究方法来检验欧洲人群中不同运动强度的 PA 与 SUA 水平之间的因果关系,为 SUA 含量升高与痛风发病风险相关因素提供了遗传学证据,也为更科学地预防 SUA 升高与痛风发病的发生提供了更多的理论依据。

1 研究方法 with 资料

1.1 研究设计

在确定暴露变量的基因组关联研究(GWAS)汇总数据与结局变量的 GWAS 汇总数据相互独立的前提下,本研究旨在使用两样本孟德尔随机化(Two-sample Mendelian Randomization, TSMR)方法,将 4 种不同强度的体力活动(包括极低强度 PA、低强度有氧 PA、中等强度 PA 和剧烈 PA)作为暴露变量,以血清尿酸(SUA)水平作为结局变量,以探究不同强度的体力活动与 SUA 含量之间的因果关系。在进行 MR 分析时,需要满足以下 3 个核心假设:1)关联性假设,即单核苷酸多态性(SNP)与 4 种不同强度 PA 之间存在强有力的相关性;2)独

立性假设,即 SNP 独立于影响 4 种不同强度 PA 和 SUA 水平的混杂因素;3)排他性假设,即 SNP 仅通过四种不同强度的体力活动影响 SUA 水平^[16]。

1.2 数据来源

本研究选用了与 4 种不同强度的 PA 相关的单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量(IVs)。这些研究数据均来自 UKBiobank 数据库^[17],Open GWAS 项目的公共数据库。本次 TSMR 分析所使用的数据主要涉及欧洲血统的个体。鉴于本研究基于已经发表的数据,因此无需进行伦理审查和知情同意。有关 GWAS 的简要信息见表 1。

1.3 工具变量的筛选

根据以下准则构建制定了 4 种不同强度 PA 的遗传工具变量:1)筛选出与暴露因素(PA)显著相关的单核苷酸多态性(SNPs),其 p 值小于 5×10^{-8} 。2)确保所选遗传工具变量之间不存在连锁不平衡(Linkage Disequilibrium, LD),并设置了聚集距离为 10 000 kb, $R^2 > 0.01$,以排除不符合此条件的 SNPs^[18]。3)确认所选遗传工具变量的最小等位基因频率(Minor Allele Frequency, MAF)大于 0.01。4)排除位于回文序列中的工具变量。5)采用 MR 多效残差和离群值(Pleiotropy Residual Sum and Outlier, MR-PRESSO)方法来排除工具变量中的离群值。

1.4 统计分析

本研究中的 MR 分析采用了 R 软件的 4.1.2 版本和 0.5.6 版本的"TwoSampleMR"软件包进行 MR 分析。主要采用了逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)^[19],MR-Egger 回归^[20],加权中位数(weight median estimator, WME)^[21],以及加权模型^[22]等不同方法,用以探讨不同强度的 PA 与 SUA 水平之间是否存在因果关系。首先,我们进行了每个单核苷酸多态性(SNP)的关联分析,然后采用 IVW 方法对 Wald 比值进行组合,以评估不同强度 PA 与 SUA 水平之间的相关性。在 IVW 方法中,每个工具变量的权重是其方差的倒数,这一过程在确保所有工具变量都有效的前提下进行,以评估水平多效性^[23]。MR-Egger 回归方法使用了结局方差的倒数作为权重进行拟合,并在回归中引入了截距项^[24]。加权中位数法(WME)被定义为比率估计值的加权经验密度函数的中位数,即使在 IVs 存在高达 50%的无效情况,以及 IVs 之间估计精度差异较大时,WME 仍能提供一致的效应估计值。

1.5 敏感性分析

为了确保研究结果的稳定性和可靠性,我们采用了一系列质量控制措施,包括敏感性分析、异质性检验以及基因水平的多效性检验。此外,我们还采用了留一法(Leave-One-Out,

表 1 用于两样本孟德尔随机化分析的 GWAS 数据库摘要

疾病表型		样本量 (case/control)	研究人群	样本来源	数据发布时间/年	PMID/GWAS id
暴露变量	极低强度PA(例如:为娱乐而步行)	NA/460 376	European	MRC-IEU	2018	ukb-b-7337
	低强度有氧运动(例如:游泳、骑自行车、健身、打保龄球)	NA/460 376	European	MRC-IEU	2018	ukb-b-8764
	中等强度PA(每天/周进行10 min以上)	NA/440 512	European	MRC-IEU	2018	ukb-b-4710
	剧烈PA(每天/周进行10 min以上)	NA/440 512	European	MRC-IEU	2018	ukb-b-151
结局变量	血清尿酸水平	NA/343 836	European	MRC-IEU	2021	ebi-a-GC-ST90018977

LOO)进行敏感性分析,逐一排除每个工具变量(IVs,SNPs),并计算剩余所有 IVs 的结果。当某个 MR 结果与总体结果没有显著统计学差异时,我们得出结论该 IVs 对效应估计结果不会产生非特异性影响^[25]。我们同时使用 Cochran Q 检验来评估工具变量的异质性^[26]。若 p 值大于 0.05 且没有异质性证据,我们采用固定效应 IVW 方法作为主要分析方法。当 p 值小于 0.05 且存在显著异质性时,我们采用随机效应 IVW 方法^[26]。此外,我们引入了 MR-Egger 方法,当 MR-Egger 截距项与 0 之间存在显著差异时,表明存在水平多效性^[30]。为了进一步消除水平多效性的影响,我们进行了 MR-PRESSO 分析,通过排除显著异常值来减少水平多效性的影响^[27]。

2 结果

2.1 工具变量挑选结果

根据筛选标准:1)遗传工具变量与暴露发生的关联强度达到全基因组显著关联水平($p<5\times 10^{-8}$)^[28];2)遗传工具变量之间无连锁不平衡($r^2<0.001$, windows=500 kb)^[29];3)遗传工具变量的最小等位基因频率 >0.01 ^[30];4)排除位于回文序列中的

工具变量。最后筛选出 20 个与极低强度 PA 有关、12 个与低强度有氧 PA 有关、18 个与中等强度 PA 有关以及 11 个与剧烈身体 PA 有关的遗传变异位点。这些 SNPs 与 SUA 水平升高风险均无显著关联。

在最初低强度有氧 PA 的 MR 结果中,我们发现在 MR-Egger 和 IVW 方法的方向存在不一致,这提示可能存在潜在的多效性。为了解决这个问题,我们采用了留一法(loo 法)去除了这 2 个方法中的 2 个 SNPs(rs9835772、rs169413)。

2.2 TSMR 分析

IVW 固定效应模型方法分析 PA 的 4 种表型(极低强度 PA;低强度有氧 PA;中等强度 PA 和剧烈 PA)与 SUA 的关联时发现:剧烈 PA 与 SUA 水平在基因层面上不存在显著关联($OR=0.92$,95% CI :0.77~1.10, $p=0.39$;表 3;图 1);而极低强度 PA 与 SUA 水平的降低有显著关联($OR=0.60$,95% CI :0.45~0.80, $p=0.000\ 6$;表 3;图 1);低强度有氧运动与 SUA 水平的降低在基因层面上同样存在显著关联($OR=0.69$,95% CI :0.50~0.96, $p=0.031$;表 3;图 1);除此之外中等强度 PA 也与 SUA 水平的降低有关($OR=0.85$,95% CI :0.75~0.96, $p=0.01$;表 3;图 1)。

表 2 身体活动和血清尿酸水平相关的 SNPs 的基本数据

PA	SNPs	效应等位基因/非效应等位基因		mr_keep	beta	标准误(SE)	pval	eaf
极低强度PA (例如:为娱乐而步行)	rs12042107	C	T	TRUE	0.005	0.000 9	1.90E-08	0.549
	rs6739738	T	C	TRUE	-0.005	0.000 9	1.90E-09	0.494
	rs11896330	A	G	TRUE	-0.005	0.001 0	1.10E-09	0.633
	rs7610856	A	C	TRUE	0.005	0.000 9	3.70E-09	0.429
	rs7617548	C	T	TRUE	-0.006	0.001 2	2.30E-08	0.208
	rs2910829	A	G	TRUE	0.005	0.001 0	9.00E-09	0.535
	rs2670012	T	C	TRUE	0.005	0.000 9	7.50E-10	0.545
	rs1927902	C	T	TRUE	0.006	0.001 1	9.60E-09	0.746
	rs3026380	C	G	TRUE	0.005	0.001 0	1.50E-08	0.331
	rs2679059	T	A	TRUE	0.005	0.001 0	1.40E-09	0.596
	rs1827089	A	G	TRUE	-0.006	0.001 1	2.10E-08	0.779
	rs61955196	C	G	TRUE	-0.006	0.001 0	3.30E-09	0.708
	rs7133277	A	G	TRUE	0.005	0.001 0	3.30E-08	0.641
	rs34898535	T	C	TRUE	0.006	0.001 0	4.70E-10	0.378
	rs11648192	T	C	TRUE	0.006	0.001 0	8.70E-10	0.436
	rs7207400	C	T	TRUE	0.005	0.001 1	2.60E-08	0.271
	rs34224566	T	C	TRUE	-0.006	0.001 1	5.50E-09	0.266
	rs968807	G	A	TRUE	-0.005	0.000 9	2.10E-08	0.541
	rs613872	T	G	TRUE	-0.007	0.001 2	1.50E-09	0.826
	rs1941943	T	C	TRUE	0.006	0.001 1	2.90E-08	0.784
低强度有氧运动(例如:游泳、骑自行车、健身、打保龄球)	rs72948529	C	A	TRUE	-0.007	0.001 3	1.20E-08	0.214
	rs13022707	A	C	TRUE	0.007	0.001 2	1.60E-09	0.240
	rs7615206	C	T	TRUE	-0.007	0.001 0	7.70E-13	0.430
	rs9835772	T	A	TRUE	0.007	0.001 2	2.10E-09	0.244
	rs1691471	T	C	TRUE	0.008	0.001 1	5.40E-15	0.377
	rs12507369	C	A	TRUE	0.006	0.001 1	1.70E-08	0.350
	rs72838260	C	T	TRUE	0.010	0.001 8	6.40E-09	0.095
	rs55773130	C	T	TRUE	0.008	0.001 3	3.00E-10	0.182
	rs11989077	A	G	TRUE	0.007	0.001 3	4.90E-09	0.197
	rs11774212	T	C	TRUE	0.005	0.001 0	1.90E-08	0.516
	rs551243	C	G	TRUE	-0.006	0.001 0	1.00E-09	0.469
	rs10135971	A	G	TRUE	-0.006	0.001 1	1.80E-09	0.339
	rs62062137	A	G	TRUE	0.006	0.001 2	3.70E-08	0.225
	rs169413	A	G	TRUE	-0.008	0.001 2	3.60E-13	0.259
	rs12973258	C	T	TRUE	-0.007	0.001 3	2.90E-08	0.184

续表 2 身体活动和血清尿酸水平相关的 SNPs 的基本数据

PA	SNPs	效应等位基因/非效应等位基因		mr_keep	beta	标准误(SE)	pval	eaf
中等强度PA (每天/周进行 10 min以上)	rs4540651	A	G	TRUE	0.028	0.005 0	1.50E-08	0.512
	rs997467	C	T	TRUE	0.031	0.005 1	9.50E-10	0.572
	rs7565480	G	A	TRUE	-0.029	0.005 3	1.80E-08	0.661
	rs404907	G	A	TRUE	0.031	0.005 0	4.80E-10	0.539
	rs1036800	T	A	TRUE	-0.034	0.006 2	3.70E-08	0.789
	rs11749912	G	A	TRUE	0.028	0.005 1	9.40E-09	0.574
	rs34555420	T	G	TRUE	-0.046	0.008 4	2.80E-08	0.098
	rs3129962	A	G	TRUE	-0.044	0.007 4	1.30E-09	0.129
	rs3094622	G	A	TRUE	-0.053	0.007 3	1.70E-13	0.135
	rs4129572	C	T	TRUE	0.035	0.005 1	2.80E-12	0.596
	rs10098073	A	C	TRUE	0.030	0.005 0	9.60E-10	0.473
	rs2246122	C	T	TRUE	0.028	0.005 0	1.40E-08	0.551
	rs9533455	T	C	TRUE	-0.031	0.005 4	8.50E-09	0.312
	rs4886868	G	T	TRUE	0.031	0.005 1	2.60E-09	0.585
	rs34775997	A	G	TRUE	-0.039	0.007 2	3.10E-08	0.139
	rs7229874	A	C	TRUE	-0.034	0.006 1	2.20E-08	0.218
	rs429358	C	T	TRUE	0.042	0.006 9	6.10E-10	0.154
	rs11913445	A	C	TRUE	-0.036	0.006 7	3.40E-08	0.168
剧烈PA (每天/周进行 10 min以上)	rs382210	A	G	TRUE	0.028	0.004 4	9.40E-11	0.655
	rs6533635	A	G	TRUE	0.025	0.004 3	2.10E-09	0.624
	rs2764261	G	A	TRUE	-0.027	0.004 3	6.90E-11	0.626
	rs7749823	C	A	TRUE	-0.034	0.005 8	2.20E-09	0.149
	rs328900	T	C	TRUE	0.029	0.004 5	6.40E-11	0.315
	rs2189464	T	C	TRUE	-0.026	0.004 8	2.50E-08	0.248
	rs6955240	A	G	TRUE	-0.032	0.004 2	4.00E-14	0.390
	rs2005617	C	T	TRUE	0.025	0.004 3	4.50E-09	0.625
	rs7072776	G	A	TRUE	0.027	0.004 6	3.60E-09	0.722
	rs1491872	T	C	TRUE	0.025	0.004 4	6.30E-09	0.347
	rs429358	C	T	TRUE	0.038	0.005 7	1.10E-11	0.154

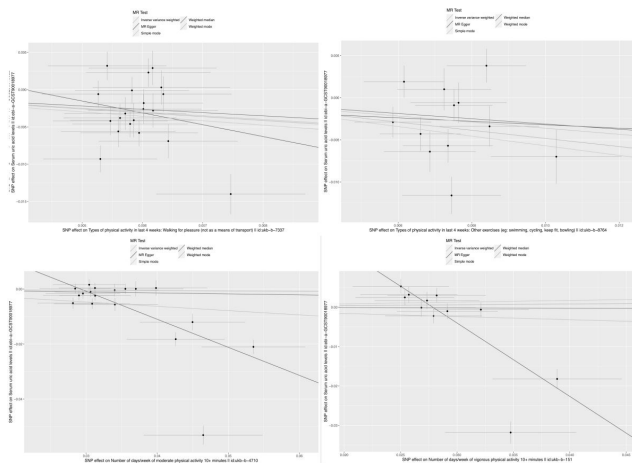


图 1 TSMR 结果散点图

2.3 敏感性分析结果

2.3.1 异质性检验

在 PA 的 4 种表型与 SUA 水平的关联时发现 TSMR 分析中,Cochran's Q 检验均未发现任何异质性 (Cochran's Q $p>0.05$;表 4)

2.3.2 水平多效性检验

在 PA 的 4 种表型与 SUA 水平的关联时发现 TSMR 分析

中,MR-Egger 回归分析均未发现任何水平多效性 (MR-Egger $p>0.05$)。本研究结果在不同假设下的多种 MR 方法中保持稳定,没有多效性的证据,见图 2。

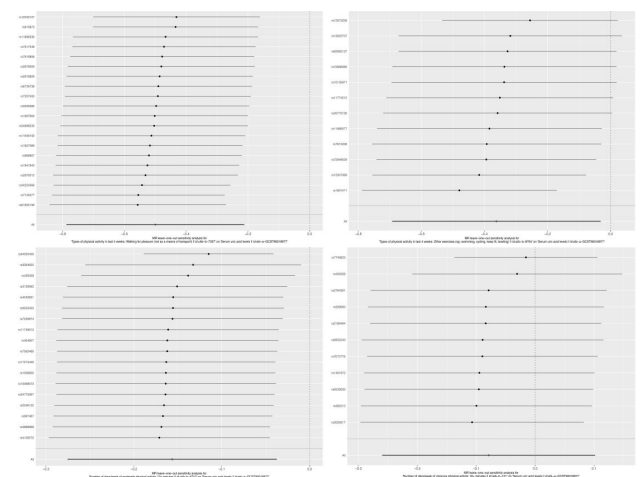


图 2 留一法敏感性分析结果

3 讨论

本研究的目的在于深入探讨不同强度的 PA 与 SUA 水平之间的潜在因果关系,采用了孟德尔随机化(MR)研究方法。

表 3 PA 和 SUA 水平两样本孟德尔效应估计结果

暴露变量	结局变量	方法	SNPs 数量	效应值(β)	标准误(SE)	OR(95%CI)	p
极低强度PA(例如:为娱乐而步行)	SUA 水平	MR Egger	20	-1.589	2.047	0.204(0.003~11.286)	0.448
		Weighted median		-0.439	0.131	0.644(0.498~0.833)	0.001
		Inverse variance weighted		-0.500	0.147	0.606(0.454~0.808)	0.001
		MRPRESSO		-0.499	0.146	0.606(0.454~0.808)	0.003
低强度有氧运动(例如:游泳、骑自行车、健身、打保龄球)	SUA 水平	MR Egger	12	-0.204	1.294	0.815(0.064~10.298)	0.878
		Weighted median		-0.312	0.141	0.731(0.555~0.964)	0.027
		Inverse variance weighted		-0.362	0.169	0.696(0.500~0.968)	0.032
		MRPRESSO		-0.192	0.224	0.824(0.530~1.281)	0.407
中等强度PA(每天/周进行10 min以上)	SUA 水平	MR Egger	18	-1.020	0.277	0.360(0.209~0.620)	0.002
		Weighted median		-0.035	0.024	0.966(0.921~1.012)	0.150
		Inverse variance weighted		-0.156	0.061	0.855(0.759~0.963)	0.010
		MRPRESSO		-0.145	0.056	0.864(0.774~0.965)	0.017
剧烈PA(每天/周进行10 min以上)	SUA 水平	MR Egger	11	-1.865	0.471	0.154(0.061~0.389)	0.003
		Weighted median		-0.005	0.035	0.994(0.929~1.065)	0.881
		Inverse variance weighted		-0.079	0.092	0.924(0.771~1.107)	0.392
		MRPRESSO		-0.078	0.092	0.924(0.771~1.107)	0.412

表 4 两样本孟德尔随机化分析评估 PA 和 SUA 水平因果关系的异质性和水平多效性检验

暴露 变量	结局变量	Cochran's Q				水平多效性			
		方法	Q statistic	Q_df	P _{heterogeneity}	方法	MR-Egger 截距	Intercept_se	P _{intercept}
极低强度PA (例如:为娱乐而步行)	SUA 水平	Mr Egger	67.844	18	1.043 17E-07	Mr Egger	0.006	0.012	0.600
		IVW	68.917	19	1.390 99E-07				
低强度有氧运动 (例如:游泳、骑自行车、 健身、打保龄球)		Mr Egger	43.699	10	0.000 003 73	Mr Egger	-0.001	0.009	0.904
		IVW	43.765	11	0.000 007 99				
中等强度PA (每天/周进行10 min以上)		Mr Egger	178.069	16	2.053 12E-29	Mr Egger	0.030	0.009	0.006
		IVW	289.934	17	1.339 27E-51				
剧烈PA (每天/周进行10 min以上)		Mr Egger	70.860	9	1.032 11E-11	Mr Egger	0.052	0.014	0.004
		IVW	186.110	10	1.259 73E-34				

我们通过进行全基因组关联研究(GWAS)来评估 PA 对 SUA 水平的影响,这一研究为我们提供了关于 PA 与尿酸代谢之间复杂关系的重要见解。帮助我们更加准确地理解不同强度的 PA 如何影响 SUA 水平,从而为相关疾病的预防和管理提供了有力的科学依据。

研究结果显示,低强度有氧 PA、轻度 PA 以及中等强度 PA 与 SUA 水平降低之间存在显著的因果关联。这意味着这些活动可以被视为降低 SUA 水平的保护因素,这一关联结果与先前的流行病学研究相互呼应^[31],这些研究已经指出积极的 PA 对于预防尿酸相关疾病具有积极的作用。而这种因果关联可能涉及多个生物机制,包括促进尿酸的排泄、改善代谢过程以及减少尿酸的产生^[32]。然而,与前述 PA 不同,我们的研究结果显示剧烈 PA 对 SUA 水平没有显著影响。这一发现可能需要更多的研究来加以解释。其中一个可能的解释是,剧烈的体育活动可能导致代谢产物的增加,从而抵消了尿酸水平的降低效应^[33]。此外,个体差异和身体适应也可能在这一关联中

扮演着重要的角色,因此需要更深入地研究来深入了解。

我们的研究采用了 TSMR 分析方法,基于孟德尔随机化原理,从基因层面排除了混杂因素对研究结果的干扰,因果关系清晰,有效地克服了传统观察性研究在复杂性疾病因果推断方面的局限,特别是混杂因素和反向因果关系的影响。此外,我们充分利用了公开可用的大规模 GWAS 汇总统计数据,这不仅提供了更准确的估计和更大的统计能力,还降低了研究成本,提高了生物信息学的利用效率。我们还在研究中限制了研究人群,主要针对欧洲血统的个体,以减少由于人群分层可能引起的偏差。另外,对于参与者的 PA 进行精确的量化是一个具有挑战性的任务,因为不同 PA 强度之间可能存在差异。我们采用了 4 种不同强度的 PA 作为暴露因素,这增加了工具变量对暴露遗传的解释度,增强了结果的可信度。

然而,种族因素可能会对研究结果产生影响,因为我们的 GWAS 数据主要来自欧洲人群,这限制了结果在其他族裔群体中的泛化能力,需要未来的研究或更全面的数据库来进一

步验证。最后,由于使用独立的样本,我们的研究无法探讨不同强度的PA与SUA水平的关联是否会因年龄、性别等其他变量而异。

本研究为不同强度的PA与SUA水平之间的因果关联提供了强有力的遗传学证据。低强度有氧训练、轻度及中等强度的PA与SUA水平的降低存在因果关联,这为尿酸相关疾病的预防和管理提供了重要支持。然而,剧烈的PA似乎不直接影响尿酸水平,这需要更多的研究来证明。这项研究的结果将有助于医生为那些有高尿酸血症或痛风风险的患者提供更具具体的建议,鼓励他们积极参与到低至中等强度的PA,以改善SUA水平。与此同时,此研究也启发了我们对于剧烈活动与尿酸代谢关系的更深入研究,以探讨可能的机制和个体差异,有望改进尿酸相关疾病的预防和管理策略。

总之,众多实验已证明,良性的运动干预对改善人体病理性质是有帮助的,甚至是治疗的有效手段;而劣性的运动刺激,不仅不能治愈疾患,可能还是加重或破坏良性生理机制运行的“罪魁祸首”。而利用大样本的比照实验,以确立关联的“良性”与“劣性”,是实现“有效”的首要基础。中国政府在“健康中国2030规划纲要”发出了推进“全民健身与全民健康深度融合”和加强“体育融合和非医疗健康干预”的行动号召^[34]。让运动为代表的非药物治疗成为治疗疾病或预防疾病的主要干预手段,把“运动”“健康”和“生命”的名词有机地融合起来,让所有国民成为健康的主人,成为掌握体医融合技术的“健康运动员”,这些都显现出有意识,有组织,系统化的体医融合,已经成为全民健康总动员和大实践的有力抓手^[35]。本文虽有遗憾,所采样本均来自欧洲群体(因为我国尚未建立起大规模GWAS数据库),但这样的研究路径是符合人类命运共同体成果共享的理念,势必会起到先行实践引领和借鉴,后续致用的功效。

参考文献:

- [1] FALCÓN M F, GONZÁLEZ C E A, GARCÍA V, et al. ON CERTAIN PATHOLOGICAL CONDITIONS OF THE BLOOD AND URINE IN GOUT, RHEUMATISM, AND BRIGHT'S DISEASE. By ALFRED B. GARROD, M.D., Assistant-Physician to University College Hospital[J]. Lancet, 1848, 51(1278):231-232.
- [2] CHEN M, LU X, LU C, et al. Soluble uric acid increases PDZK1 and ABCG2 expression in human intestinal cell lines via the TLR4-NLRP3 inflammasome and PI3K/Akt signaling pathway[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 20.
- [3] DEHLIN M, JACOBSSON L, RODDY E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(7): 380-390.
- [4] 陈涛,李卫,王杨.高尿酸血症的患病情况及相关因素分析[J].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(13):4.
- [5] 杨润兰.辨证治疗痛风性关节炎46例临床观察[J].新中医,1998,30(2):2.
- [6] 李世葵,杜贤.高尿酸血症与肾脏疾病关系的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2020(84):2.
- [7] 谌晓安,王人卫,白晋湘.体力活动、体适能与健康促进研究进展[J].中国运动医学杂志,2012,31(4):363-372.
- [8] 刘若江,王壮丽,张翔.运动处方要素对代谢综合征干预作用的研究进展[J].湖北体育科技,2023,42(3):272-277.
- [9] ZACHAU-CHRISTIANSEN B. The rise in the serum uric acid during muscular exercise[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1959, 11:57-60.
- [10] BOSCO J S, GREENLEAF J E, KAYE R L, et al. Reduction of serum uric acid in young men during physical training[J]. Am J Cardiol, 1970, 25(1):46-52.
- [11] GARCÍA-GONZÁLEZ M A, BUJANDA L, QUINTERO E, et al. Association of PSCA rs2294008 gene variants with poor prognosis and increased susceptibility to gastric cancer and decreased risk of duodenal ulcer disease[J]. Int J Cancer, 2015, 137(6):1362-1373.
- [12] EBRAHIM S, DAVEY SMITH G. Mendelian randomization: can genetic epidemiology help redress the failures of observational epidemiology?[J]. Hum Genet, 2008, 123(1):15-33.
- [13] 刘英,曾勇.高尿酸血症与肥胖[J].中国心血管杂志,2016,21(1):11-13.
- [14] 袁建丽,彭梦仙,孙敏.痛风发病机理及其药物治疗现状和展望[J].中国药事,2014,28(1):86-90.
- [15] KATAN M B. [Confounding in nutritional epidemiology; is Mendelian randomization the answer?][J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2020, 14:164.
- [16] LAWLOR D A, HARBORD R M, STERNE J A, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology[J]. Stat Med, 2008, 27(8):1133-1163.
- [17] SINNOTT-ARMSTRONG N, TANIGAWA Y, AMAR D, et al. Genetics of 35 blood and urine biomarkers in the UK Biobank[J]. Nat Genet, 2021, 53(2):185-194.
- [18] PRITCHARD J K, PRZEWORSKI M. Linkage disequilibrium in humans: models and data[J]. Am J Hum Genet, 2001, 69(1): 1-14.
- [19] BURGESS S, SCOTT R A, TIMPSON N J, et al. Using published data in Mendelian randomization: a blueprint for efficient identification of causal risk factors[J]. Eur J Epidemiol, 2015, 30(7):543-552.
- [20] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(2): 512-525.
- [21] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent Estimation in Mendelian Randomization with Some Invalid Instruments Using a Weighted Median Estimator[J]. Genet Epidemiol, 2016, 40(4): 304-314.
- [22] HARTWIG F P, DAVEY SMITH G, BOWDEN J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(6): 1985-1998.
- [23] BURGESS S, BOWDEN J, FALL T, et al. Sensitivity Analyses for Robust Causal Inference from Mendelian Randomization Analyses with Multiple Genetic Variants[J]. Epidemiology, 2017, 28(1): 30-42.
- [24] SLOB E A W, GROENEN P J F, THURIK A R, et al. A note on the use of Egger regression in Mendelian randomization studies[J]. Int J Epidemiol, 2017, 46(6): 2094-2097.
- [25] GRONAU Q F, WAGENMAKERS E J. Limitations of Bayesian Leave-One-Out Cross-Validation for Model Selection[J]. Comput Brain Behav, 2019, 2(1): 1-11.
- [26] BURGESS S, BUTTERWORTH A, THOMPSON S G. Mendelian

(下转第105页)

参考文献:

- [1] 许晓婷,陈梦璇,余艳霞.推进严格规范公正文明执法[N].厦门日报,2023-07-11(A7).
- [2] 鲍律帆.裁量基准的规范体系定位[J].法治现代化研究,2022,6(5):154-165.
- [3] 刘义.裁量基准二阶构造的法理展开[J].浙江社会科学,2024(1):81-91+158.
- [4] 刘威.论行政裁量权基准依据适用方法的统一性:基于对农业行政处罚的实证考察[J].河南财经政法大学学报,2024,39(1):13-24.
- [5] 翁明杰.论行政裁量基准中逸脱条款的设置[J].西部法学评论,2023(5):17-32.
- [6] 欧文·E.修斯.公共管理导论[M].彭和平,等译.北京:中国人民大学出版社,2001:99.
- [7] 崔卓兰.行政自制理论的再探讨[J].当代法学,2014,28(1):3-11.
- [8] 郑琦.行政裁量基准适用技术的规范研究:以方林富炒货店“最”字广告用语行政处罚案为例[J].政治与法律,2019(3):89-100.
- [9] 陈文清.行政裁量基准适用的现实悖论、消解思路及其建构:以《行政处罚法》修改为背景[J].甘肃政法大学学报,2021(2):131-145.
- [10] 胡斌.论“行政制规权”的概念建构与法理阐释[J].政治与法律,2019(1):80-97.
- [11] 周佑勇.裁量基准的技术构造[J].中外法学,2014,26(5):1142-1163.
- [12] 余煜刚.行政自制中信息工具的法理阐释:行政伦理柔性制度化中的“可能”与“限度”[J].政治与法律,2019(12):65-77.
- [13] 沈岍.行政自我规制与行政法治:一个初步考察[J].行政法学研究,2011(3):12-17+72.
- [14] 陈诚.我国生态环境行政处罚裁量基准制度的困境与出路[J].江淮论坛,2023(3):106-114.
- [15] 王青斌.行政裁量基准的法律属性及其效力分析[J].政治与法律,2023,338(7):18-33.
- [16] 吴卫星,陈诚.论行政处罚畸重的成因与减轻处罚的裁量构造[J].江苏社会科学,2023(6):160-168+244.
- [17] 余凌云.行政法讲义[M].3版.北京:清华大学出版社,2019:194.
- [18] 张琪,王子骄.德法并举:体育失范行为的规制失当与善治复归[J].上海体育学院学报,2021,45(4):35-46.
- [19] 周佑勇.行政处罚裁量基准的法治化及其限度:评新修订的《行政处罚法》第34条[J].法律科学(西北政法大学学报),2021,39(5):53-61.
- [20] 徐士韦.体育行政违法规制路径研究[J].武汉体育学院学报,2017,51(5):44-49.
- [21] 梅春来.行政法上不确定法律概念的具体化[J].法制与社会,2021(21):176-178.
- [22] 王贵松.行政裁量基准的设定与适用[J].华东政法大学学报,2016,19(3):65-76.
- [23] 熊樟林.裁量基准的概念限缩与扩容[J].东南大学学报(哲学社会科学版),2019,21(3):74-85+147.
- [24] 翟东堂.论行政处罚裁量基准制度的构建:以海关行政处罚为例[J].行政法学研究,2024(1):123-134.
- [25] 董小玲,于善旭,吴国生.论体育行政处罚的概念、特征及范围[J].武汉体育学院学报,2008(7):44-47.
- [26] 张恩利,蒋亚斌,张敏昊,等.新修订《体育法》背景下我国体育赛事活动法律制度环境的现实审视与优化路径[J].西安体育学院学报,2023,40(1):28-33.

(上接第60页)

- randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. Genet Epidemiol, 2013, 37(7): 658-665.
- [27] VERBANCK M, CHEN C Y, NEALE B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. Nat Genet, 2018, 50(5): 693-698.
- [28] PALMER T M, LAWLOR D A, HARBORD R M, et al. Using multiple genetic variants as instrumental variables for modifiable risk factors[J]. Stat Methods Med Res, 2012, 21(3): 223-242.
- [29] LEVIN M G, JUDY R, GILL D, et al. Genetics of height and risk of atrial fibrillation: A Mendelian randomization study[J]. PLoS Med, 2020, 17(10): e1003288.
- [30] GILL D, EFSTATHIOU A, CAWOOD K, et al. Education protects against coronary heart disease and stroke independently of cognitive function: evidence from Mendelian randomization[J]. Int J Epidemiol, 2019, 48(5): 1468-1477.
- [31] 冯泽龙,薛政昊,陈德明.不同运动干预方式下运动强度对高尿酸血症的治疗相关研究进展[J].哈尔滨体育学院学报,2023,41(2):88-96.
- [32] PARK D Y, KIM Y S, RYU S H, et al. The association between sedentary behavior, physical activity and hyperuricemia[J]. Vasc Health Risk Manag, 2019, 15: 291-299.
- [33] 李天,刘忠民.运动对高尿酸血症影响的研究进展[J].当代体育科技,2017,7(24):3.
- [34] 袁玉鹏.实施健康中国战略背景下“全民健身”在“健康中国”建设中的地位和作用研究[J].南京体育学院学报,2018,1(3):7.
- [35] 刘海平,汪洪波.“体医融合”促进全民健康的分析与思考[J].首都体育学院学报,2019,31(5):454-458.